

S16
? t 16/9

1 PN=JP 1114746

16/9/1

DIALOG(R)File 347:JAPIO

(c) 1998 JPO & JAPIO. All rts. reserv.

02817146
BIOSENSOR

PUB. NO.: 01-114746 [JP 1114746 A]
PUBLISHED: May 08, 1989 (19890508)
INVENTOR(s): MORIGAKI KENICHI
KOBAYASHI SHIGEO
SUETSUGU SACHIKO
KOMATSU KIYOMI
NANKAI SHIRO
KAWAGURI MARIKO

APPLICANT(s): MATSUSHITA ELECTRIC IND CO LTD [000582] (A Japanese Company
or Corporation), JP (Japan)

APPL. NO.: 62-273683 [JP 87273683]

FILED: October 29, 1987 (19871029)

INTL CLASS: [4] G01N-027/46; G01N-027/30

JAPIO CLASS: 46.2 (INSTRUMENTATION -- Testing)

JAPIO KEYWORD: R042 (CHEMISTRY -- Hydrophilic Plastics); R125 (CHEMISTRY --
Polycarbonate Resins)

JOURNAL: Section: P, Section No. 914, Vol. 13, No. 355, Pg. 94, August
09, 1989 (19890809)

ABSTRACT

PURPOSE: To stabilize measurement by subjecting the central part of an electrode part disposed with respective layers for carrying an electron acceptor and oxido reductase and a holding body to a hydrophilic treatment and both end parts thereof to a hydrophobic treatment and assuring a sufficient volume of liquid on electrodes.

CONSTITUTION: An electrode system consisting of a measuring electrode 12 and a counter electrode 13 is provided on an insulating substrate 18 and a groove-shaped tacky structural body 19 is formed as a liquid reservoir. The hydrophilic treated layer 16 is disposed at the central part of the electrodes part and the hydrophobic treated layer 17 is disposed at the both end parts. A sample liquid is then dropped onto a sample development layer 3 and is passed on a filter membrane 21. This liquid is absorbed by a liquid guiding member 20 in a treatment layer 1 to form a gel layer. The liquid is then brought into reaction with the oxido reductase, etc., in the gel layer to effect electrochemical oxidation between the electrodes 12 and 13, following which the oxidation current value is measured. The liquid permeated through the membrane 21 is concentrated to a processing part 16 and the air on the electrodes is replaced with the liquid and is thereby removed so that the necessary and sufficient volume of the liquid are assured on the electrodes. The specific components in the living body sample is, therefore, measured exactly with good reproducibility.

⑫ 公開特許公報(A) 平1-114746

⑤ Int.Cl.⁴
G 01 N 27/46
27/30

識別記号

庁内整理番号

M-7363-2G
J-7363-2G

④ 公開 平成1年(1989)5月8日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑥ 発明の名称 バイオセンサ

⑦ 特 願 昭62-273683

⑧ 出 願 昭62(1987)10月29日

| | | | |
|---------|------------|------------------|-------------|
| ⑦ 発 明 者 | 森 垣 健 一 | 大阪府門真市大字門真1006番地 | 松下電器産業株式会社内 |
| ⑦ 発 明 者 | 小 林 茂 雄 | 大阪府門真市大字門真1006番地 | 松下電器産業株式会社内 |
| ⑦ 発 明 者 | 末 次 佐 知 子 | 大阪府門真市大字門真1006番地 | 松下電器産業株式会社内 |
| ⑦ 発 明 者 | 小 松 き よ み | 大阪府門真市大字門真1006番地 | 松下電器産業株式会社内 |
| ⑦ 発 明 者 | 南 海 史 朗 | 大阪府門真市大字門真1006番地 | 松下電器産業株式会社内 |
| ⑦ 発 明 者 | 河 栗 真 理 子 | 大阪府門真市大字門真1006番地 | 松下電器産業株式会社内 |
| ⑨ 出 願 人 | 松下電器産業株式会社 | 大阪府門真市大字門真1006番地 | |
| ⑩ 代 理 人 | 弁理士 中尾 敏男 | 外1名 | |

明 細 書

1、発明の名称

バイオセンサ

2、特許請求の範囲

- (1) 絶縁性基板に少なくとも測定極と対極とからなる電極系を設け、試料液中の基質と酸化還元酵素と電子受容体との反応により基質濃度を電気化学的に前記電極系で検知するバイオセンサであり、前記電極部上に電子受容体、酸化還元酵素のそれぞれの担持層および保持体を配し、前記電極部の中央部に親水性処理を、両端部に疎水性処理をそれぞれ施したことを特徴とするバイオセンサ。
- (2) 親水性処理剤として吸水性高分子溶液を、疎水性処理剤としてフッ素樹脂溶液をそれぞれ用い、電極部に塗布・乾燥して、親水部・疎水部を形成したことを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のバイオセンサ。
- (3) 親水性処理層が、吸水性高分子と酸化還元酵素などの親水性物質との混合層であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のバイオセンサ。

3、発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、様々な微量の生体試料中の特定成分について、試料液を希釈もしくは分離することなく迅速かつ簡易に定量することのできるバイオセンサに関するものである。

従来の技術

従来の血液などの生体試料中の特定成分について、試料液の希釈や攪拌などの操作を行なうことなく高精度に定量する方式としては、第4図に示すようなバイオセンサが提案されている。このバイオセンサは、絶縁性基板1に溝状の空間部2を設け、白金線を埋めこんで測定極3、対極4、参照極5からなる電極系を構成している。前記電極系上には、試料展開層6、酸化還元酵素と共役電子受容体(メディエータ)を含有・担持している反応層7、測定妨害物質となる血球などの巨大分子を浮別するための浮過膜8、保液層9およびこれらの保持枠体10、11からなる反応チップが設置されている。

以上のように構成された従来のバイオセンサについて以下その動作について説明する。

まず、血液サンプルを上部に滴下すると、試料展開層8を通して反応層7に浸透し、酵素反応により基質濃度に対応して共役電子受容体が還元される。反応が終了した液は、電極反応を阻害する血球等の巨大分子が透過膜8で除去された後、保液層9を経て電極上の空間部2へ降下する。電極面に十分に液が供給された後、測定極3、対極4間で、還元された電子受容体の電解酸化を行ない、この酸化電流より血液サンプル中の基質濃度を測定するものである。

発明が解決しようとする問題点

しかしながら上記従来の構成では、透過膜から電極面への液の供給が十分になされない場合があり、電極面が十分に濡れずに測定に関与する電極面積が減少するため、測定値が不安定であった。また、液の供給が十分な場合にも、電極部の両端（対極4、参照極5）部に液が多くなった場合には、電極部両端の空間が先に液で埋まり、中央部

この構成により、透過膜を通過した試料液が、電極部中央の親水性部位に集中し、また電極部上の空気は両端の疎水性部位より速やかに脱気されるため、電極中央部には空気が残留せず、十分な液量が確保できる。また、親水性処理として、吸水性高分子層を用いれば電極面に密着被覆した試料液のゲル層が形成することができ、安定な電気化学的測定を行なうことができることとなる。

実施例

以下、本発明の一実施例について説明する。

バイオセンサの一例として、グルコースセンサについて説明する。第1図はグルコースセンサの一実施例を示したもので、センサの電極部の平面図である。ポリエチレンテレフタレートからなる絶縁性基板18に、スクリーン印刷により、銀ペーストのリード部14、15を形成した。乾燥後導電性カーボンペーストを同様に印刷して、測定極12、対極13を形成し、乾燥後さらに絶縁性樹脂ペーストを同様に印刷して、電極面積を一定とし、また露出リード部間を絶縁した。19は溝

の測定極上の空気が抜けきらず、気泡状で残留するため、測定が不安定になり、再現性が悪いという欠点を有していた。

本発明は、上記従来の問題点を解決するもので、電極部の中央部を親水性に、両端部を疎水性にすることにより、電極部の中央部に液を集中させて測定に関与する電極面を十分に濡らすことにより、安定した測定のできるバイオセンサを提供することを目的とする。

問題点を解決するための手段

この目的を達成するために本発明のバイオセンサは、絶縁性基板に少なくとも測定極と対極とからの電極系を設けた電極部に親水性処理を施した部分と、電極部の両端に疎水性処理を施した部分を設けたものである。これにより、透過膜を通過した液が、親水性の電極中央部に集中し、かつ両端の疎水部より空気の移動を円滑に行なうことにより、電極上に十分な流量を確保し、安定した測定を行なうものである。

作用

状に設置した粘着性構造体で、電極上の液だめを形成し、かつ上部構造体を接合している。17は本発明による電極部両端に設けた疎水性処理部であり、4フッ化エチレン樹脂（PTFE）の分散液（ダイキン工業（株）製、ルブロンLD-1）を塗布・乾燥して層を形成している。18は本発明による電極部中央に設けた親水性処理部で、カルボキシメチルセルロースの水溶液を塗布し、さらに酸化還元酵素のグルコースオキシターゼ（GOD）溶液を滴下することにより、1~2UのGODを含有させた後、乾燥して層を形成している。

第2図は、センサの要部断面模式図である。23はセルロース製の試料展開層であり、多孔体22は、セルロース紙を、共役電子受容体（メディエータ）のフェリシアン化カリウムのリン酸緩衝液（pH 5.6）溶液に含浸・乾燥させた後、打ち抜いたもので、フェリシアン化カリウムを5μm含有保持している。透過膜21は、ポリカーボネイト製で孔径1μmのものを用いている。保持枠24により、これらのものを固定保持している。20

はセルロース紙の液誘導材で、 μ 過膜21を通過した試料液を電極上の親水性処理層16に円滑に導くためのものである。

以上のように構成されたグルコースセンサについて、以下その動作を説明する。

まず、試料液として、血液30 μ lを試料展開層23上に滴下すると、速やかに拡散して多孔体22に吸収され、多孔体中に含有する共役電子受容体のフェリシアン化カリウムを溶解する。次に、 μ 過膜21により、赤血球等の電極反応を阻害する巨大分子が μ 別されたフェリシアン化カリウムを溶解した血液試料液が、液誘導材20により電極上に形成された親水性処理層16に吸収され、ゲル層を形成する。ゲル層中に含有されている酸化還元酵素のグルコールオキシダーゼが、試料液中のグルコース基質と反応し、次に電子受容体のフェリシアン化カリウムと反応して、フェロシアン化カリウムが生成する。生成したフェロシアン化カリウムを測定極12、対極13間で電気化学的に酸化を行ない、酸化電流値を計測する。得ら

理層が形成された電極部中央部に液が集中しており、電極上に十分な膜厚の液膜ゲル層が形成されていることが分った。

以上のことより、 μ 過膜を通過した微量の液が電極部両端の疎水性処理部へは余り流れずに、電極部中央部の吸水性処理層に集中してゲル層を形成するため、電気化学的計測に必要なかつ十分な液量が電極上に存在し、また、電極上の空気が電極両端部を疎水性としたために、円滑に液との置換・脱気が行なわれ、電極上に残留しないことから、安定した測定を行なうことができたと考えられる。

本実施例では、酸化還元酵素のグルコースオキシダーゼの親水性が強いため、吸水性高分子層に混合して用いているが、電子受容体のフェリシアン化カリウムの担持多孔体にグルコースオキシダーゼを担持させて、親水性処理層を吸水性高分子のみとした場合にも、本実施例と同様の安定した測定結果が得られた。

また、本実施例に用いている μ 過膜は、多孔体或いは親水性処理層の材質・材料の選択により、

れた酸化電流値は、試料血液中のグルコース濃度に対応している。

第3図に、血液試料の繰り返し測定の結果を示した。図中Aは、本発明の実施例によるもので、電極部中央部にカルボキシメチルセルロースと酵素のグルコースオキシダーゼからなる親水性処理層を、電極部両端にフッ素樹脂からなる疎水性処理層をそれぞれ形成したものである。図中Bは、Aと同一構成で、本発明の親水性・疎水性処理を行わず、酵素のグルコースオキシダーゼは、フェリシアン化カリウム担持層22に、Aと同一量担持させたものである。図より、Aは10回の測定で、バラツキが小さく安定しているが、Bでは異常に低い値が測定され、かつバラツキも大きい。この異常に低い値が出たものを分解調査してみると、電極部の両端が液で埋まり、電極中央部に大きな空気の残留泡が発生していることが分った。また、AとBの正常値が得られたものを分解調査すると、Bでは、 μ 過膜を通過した液が電極部全体に薄く拡がっている。一方、Aでは、親水性処

同様の μ 過機能が得られる場合には、除去することができる。電極系も、参照極を加えた三電極系にすれば、より安定した測定を行なうことができる。さらに、酸化還元酵素と電子受容体も、本実施例以外のもの、例えばアルコールオキシダーゼとp-ベンゾキノンなどでも使用可能である。

親水性処理は、本実施例のカルボキシメチルセルロースやアクリル酸塩系、多糖類、ポリエチレンオキサイド等の吸水性高分子を用いるのが良く、プラズマ照射等の処理では、電極の安定性・再現性が悪くなった。

疎水性処理も、フッ素系樹脂を用いるのが良い。処理方法としては、塗布以外の印刷、スプレー等による方法も可能である。

発明の効果

以上のように本発明によれば、電極部中央部に親水性処理を、電極部両端部に疎水性処理をそれぞれ行なうことにより電極上に空気の残留がなく、必要十分な液量を確保することができるという効果が得られ、微量の試料液でも、正確で再現性の

4、図面の簡単な説明

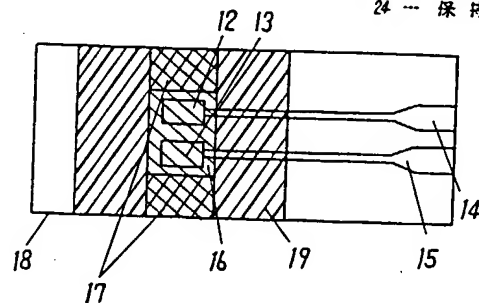
第1図は本発明の実施例におけるバイオセンサの電極部模式平面図、第2図はバイオセンサの模式断面図、第3図はバイオセンサの応答特性図、第4図は従来のバイオセンサの断面図である。

1 2 ……測定極、1 3 ……対極、1 6 ……親水性処理層、1 7 ……疎水性処理層、2 1 ……透過膜、2 2 ……多孔体。

代理人の氏名 弁理士 中 尾 敏 男 ほか1名

| | | | | |
|----|----|---|---|---|
| 12 | | 板 | 理 | 層 |
| 13 | -- | 板 | 理 | 體 |
| 16 | -- | 生 | 造 | |
| 17 | -- | 性 | | |
| 18 | -- | 性 | | |
| 19 | -- | 性 | | |
| 20 | -- | 生 | | |
| 21 | -- | 漆 | | |
| 22 | -- | 膜 | | |
| 23 | -- | 體 | | |
| 24 | -- | 層 | | |
| | | 將 | | |

第 1 区



第 2 题

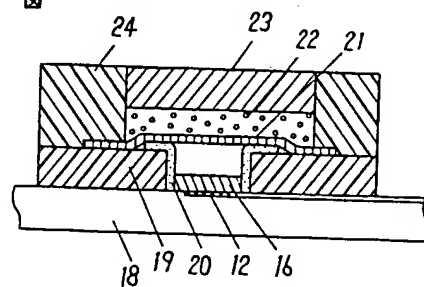
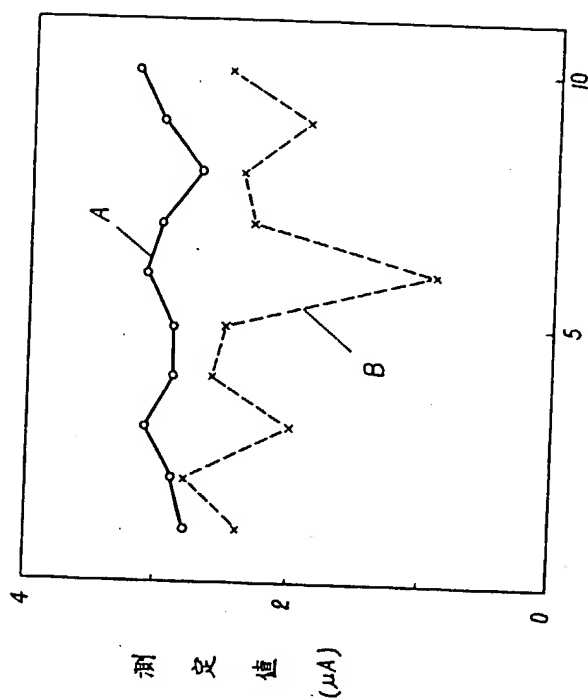


圖
三
紙



繰り返し回数(回)

第 4 圖

